

PCT/KR 03/00721

RO/KR 27.05.2003

REC'D 16 JUN 2003

WIPO PCT

대한민국 특허청  
KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

출원번호 : 10-2002-0019712  
Application Number

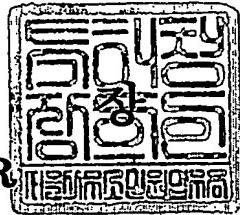
출원년월일 : 2002년 04월 11일  
Date of Application APR 11, 2002

출원인 : 에스케이케미칼주식회사 외 1명  
Applicant(s) SK CHEMICALS. CO., LTD., et al.

2003년 04월 10일



특허청  
COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】 서지사항 보정서  
 【수신처】 특허청장  
 【제출일자】 2002.04.12  
 【제출인】  
     【명칭】 에스케이케미칼 주식회사  
     【출원인코드】 1-1998-002067-1  
     【사건과의 관계】 출원인  
 【제출인】  
     【명칭】 주식회사 인투젠  
     【출원인코드】 1-2001-029901-0  
     【사건과의 관계】 출원인  
 【대리인】  
     【성명】 허상훈  
     【대리인코드】 9-1998-000602-6  
     【포괄위임등록번호】 1999-003542-5  
     【포괄위임등록번호】 2002-027779-0  
 【사건의 표시】  
     【출원번호】 10-2002-0019712  
     【출원일자】 2002.04.11  
     【심사청구일자】 2002.04.11  
     【발명의 명칭】  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 하이드록사믹 엑시드 유도체  
 【제출원인】  
     【접수번호】 1-1-02-0108229-19  
     【접수일자】 2002.04.11  
     【보정할 서류】 특허출원서  
 【보정할 사항】  
     【보정대상항목】 발명자  
     【보정방법】 정정  
 【보정내용】  
     【발명자】  
         【성명의 국문표기】 김대기  
         【성명의 영문표기】 KIM,Dae-kee

【주민등록번호】	560920-1110214
【우편번호】	156-768
【주소】	서울특별시 동작구 본동 481 신동아아파트 4-705
【국적】	KR
<b>【발명자】</b>	
【성명의 국문표기】	이주영
【성명의 영문표기】	LEE, Ju Young
【주민등록번호】	660914-1899718
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 401 동신아파트 105동 1502호
【국적】	KR
<b>【발명자】</b>	
【성명의 국문표기】	이남규
【성명의 영문표기】	LEE, Nam Kyu
【주민등록번호】	610306-1030621
【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호
【국적】	KR
<b>【발명자】</b>	
【성명의 국문표기】	김재선
【성명의 영문표기】	KIM, Jae-Sun
【주민등록번호】	681223-1162211
【우편번호】	441-112
【주소】	경기도 수원시 권선구 세류2동 1146-3 15/5
【국적】	KR
<b>【발명자】</b>	
【성명의 국문표기】	이준원
【성명의 영문표기】	LEE, JunWon
【주민등록번호】	710922-1047012
【우편번호】	435-705
【주소】	경기도 군포시 광정동 세종아파트 638-1404
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이석호  
 【성명의 영문표기】 LEE,Suk Ho  
 【주민등록번호】 700715-1850813  
 【우편번호】 423-033  
 【주소】 경기도 광명시 철산3동 449-6 주공아파트 1204동 1504호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 최진영  
 【성명의 영문표기】 CHOI,Jin Young  
 【주민등록번호】 721105-1841127  
 【우편번호】 440-330  
 【주소】 경기도 수원시 장안구 천천동 천천주공아파트 127동 108호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 류제호  
 【성명의 영문표기】 RYU,Je Ho  
 【주민등록번호】 741206-1080116  
 【우편번호】 150-073  
 【주소】 서울특별시 영등포구 대림3동 654-6번지 삼양빌라 401호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김남호  
 【성명의 영문표기】 KIM,Nam ho  
 【주민등록번호】 750317-1019418  
 【우편번호】 462-150  
 【주소】 경기도 성남시 중원구 은행동 현대아파트 101동 1409호  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	임광진
【성명의 영문표기】	IM,Guang-Jin
【주민등록번호】	560916-1018816
【우편번호】	425-170
【주소】	경기도 안산시 사동 1343 현대아파트 406동 1202호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	김태곤
【성명의 영문표기】	KIM,Tae Kon
【주민등록번호】	730409-1536421
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 SK케미칼(주) 연구소
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	서정우
【성명의 영문표기】	SEO,Jung-Woo
【주민등록번호】	750831-2053019
【우편번호】	151-055
【주소】	서울특별시 관악구 봉천5동 관악드림타운 139동 602호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	방영주
【성명의 영문표기】	BANG,Young-Jue
【주민등록번호】	541111-1006012
【우편번호】	135-110
【주소】	서울특별시 강남구 압구정동 434 현대아파트 120-694
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	이준원
【성명의 영문표기】	LEE,Junwon
【주민등록번호】	710922-1047012

1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

【우편번호】 435-705

【주소】 경기도 군포시 광정동 세종아파트 638-1404

【국적】 KR

【취지】 특허법시행규칙 제13조·실용신안법시행규칙 제8조의 규정  
에의하여 위와 같 이 제출합니다. 대리인  
허상훈 (인)

【수수료】

【보정료】 0 원

【기타 수수료】 0 원

【합계】 0 원

【첨부서류】 1. 기타첨부서류[확인서]\_1통

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.04.11
【발명의 명칭】	$\alpha, \beta$ -불포화 하이드록사믹 액시드 유도체
【발명의 영문명칭】	$\alpha, \beta$ -Unsaturated hydroxamic acid derivatives
【출원인】	
【명칭】	에스케이케미칼 주식회사
【출원인코드】	1-1998-002067-1
【출원인】	
【명칭】	주식회사 인투젠
【출원인코드】	1-2001-029901-0
【대리인】	
【성명】	허상훈
【대리인코드】	9-1998-000602-6
【포괄위임등록번호】	1999-003542-5
【포괄위임등록번호】	2002-027779-0
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김대기
【성명의 영문표기】	KIM,Dae-kee
【주민등록번호】	560920-1110214
【우편번호】	156-768
【주소】	서울특별시 동작구 본동 481 신동아아파트 4-705
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이주영
【성명의 영문표기】	LEE,Ju Young
【주민등록번호】	660914-1899718
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 401 동신아파트 105동 1502호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	이남규
【성명의 영문표기】	LEE,Nam Kyu
【주민등록번호】	610306-1030621
【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	김재선
【성명의 영문표기】	KIM,Jae-Sun
【주민등록번호】	681223-1162211
【우편번호】	441-112
【주소】	경기도 수원시 권선구 세류2동 1146-3 15/5
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	이준원
【성명의 영문표기】	LEE,Junwon
【주민등록번호】	710922-1047012
【우편번호】	435-705
【주소】	경기도 군포시 광정동 세종아파트 638-1404
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	이석호
【성명의 영문표기】	LEE,Suk Ho
【주민등록번호】	700715-1850813
【우편번호】	423-033
【주소】	경기도 광명시 철산3동 449-6 주공아파트 1204동 1504호
【국적】	KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】	최진영
【성명의 영문표기】	CHOI,Jin Young
【주민등록번호】	721105-1841127

【우편번호】	440-330
【주소】	경기도 수원시 장안구 천천동 천천주공아파트 127동 108호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	류제호
【성명의 영문표기】	RYU, Je Ho
【주민등록번호】	741206-1080116
【우편번호】	150-073
【주소】	서울특별시 영등포구 대림3동 654-6번지 삼양빌라 401호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김남호
【성명의 영문표기】	KIM, Nam ho
【주민등록번호】	750317-1019418
【우편번호】	462-150
【주소】	경기도 성남시 중원구 은행동 현대아파트 101동 1409호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	임광진
【성명의 영문표기】	IM, Guang-Jin
【주민등록번호】	560916-1018816
【우편번호】	425-170
【주소】	경기도 안산시 사동 1343 현대아파트 406동 1202호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김태곤
【성명의 영문표기】	KIM, Tae Kon
【주민등록번호】	730409-1536421
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 SK케미칼(주) 연구소
【국적】	KR

1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

【발명자】

【성명의 국문표기】	서정우
【성명의 영문표기】	SEO, Jung-Woo
【주민등록번호】	750831-2053019
【우편번호】	151-055
【주소】	서울특별시 관악구 봉천5동 관악드림타운 139동 602호
【국적】	KR
【심사청구】	청구
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 허상훈 (인)

【수수료】

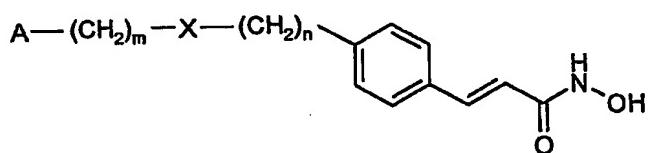
【기본출원료】	20 면	29,000 원
【가산출원료】	25 면	25,000 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	3 항	205,000 원
【합계】	259,000 원	
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통	

### 【요약서】

#### 【요약】

본 발명은 히스톤 디아세틸아제 억제 활성을 가지고 있어 항암제로 유용한 다음 화학식 1로 표시되는  $\alpha, \beta$ -불포화 하이드록사믹 엑시드 유도체에 관한 것이다.

#### [화학식 1]



상기에서, A, m, X 및 n은 각각 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

#### 【대표도】

도 1

#### 【색인어】

히스톤 디아세틸아제, 항암,  $\alpha, \beta$ -불포화 하이드록사믹 엑시드 유도체

### 【명세서】

#### 【발명의 명칭】

$\alpha, \beta$ -불포화 하이드록사믹 엑시드 유도체 {  $\alpha, \beta$ -Unsaturated hydroxamic acid derivatives }

#### 【도면의 간단한 설명】

도 1은  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드에 의한 히스톤 디아세틸라아제의 생체외 억제활성 시험 결과이다.

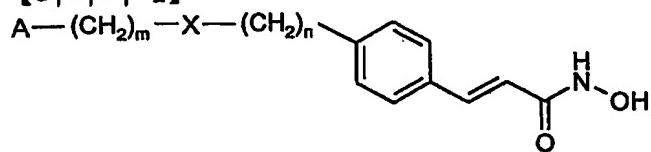
#### 【발명의 상세한 설명】

##### 【발명의 목적】

##### 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <2> 본 발명은 히스톤 디아세틸아제 억제 활성을 가지고 있어 항암제로 유용한 다음 화학식 1로 표시되는  $\alpha, \beta$ -불포화 하이드록사믹 엑시드 유도체에 관한 것이다.

- <3> 【화학식 1】



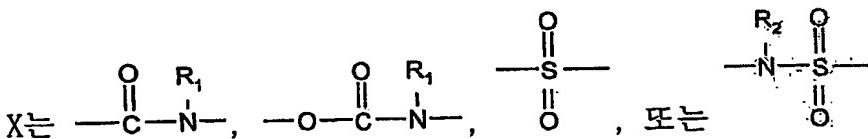
- <4> 상기에서,

- <5> A는 치환 또는 비치환된 폐닐기, 또는 방향족 헤테로사이클기를 나타내며, 이때 할로겐원자, 하이드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기,  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  알킬기,  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  알콕시

기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아미노알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬아미노기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아실기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아실아미노기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬티오기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 퍼플루오로알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 퍼플루오로알콕시기, 카르복시기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐기, 폐널기 및 헤테로싸이클기 중에서 선택된 1 내지 4개의 치환 기로 치환될 수 있으며;

<6> m은 0 내지 4의 정수를 나타내고;

<7> n은 1 내지 4의 정수를 나타내고;

<8>  
  
 X는 —C(=O)—N—, —O—C(=O)—N—, —S(=O)—, 또는 —N(R<sub>2</sub>)—S(=O)— 를 나타내고;

<9> R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 수소원자 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기를 나타낸다.

<10> 암(cancer)은 선진국에서도 사망의 가장 흔한 원인들 중의 하나이다. 현재 암과 관련한 많은 진단 및 처방 기술이 발전해왔음에도 불구하고, 치료율과 생존율은 아직도 미미한 수준에 있다. 특히, 노령층 인구가 증가하고 복잡한 환경적 및 생활방식적 요소로 인해 암의 발생율은 계속 증가하고 있는 추세에 있다. 암은 조산, 사망률 및 고액의 치료비 등으로 인해 사회 및 개인들에 많은 비용을 부담시키고 있다. 또한, 현재까지 많은 항암제가 연구 개발되었으나, 아직 만족할 만한 약제는 개발되어 있지 않은 상태이다. 따라서 낮은 독성과 높은 치료 효능이 있는 새로운 항암제의 개발이 절실히 요구된다.

<11> 중요한 핵 과정, 예를 들어 DNA 복제, 전사, 수복, 및 분화과정의 재배열은 염색질 구조 및 DNA에 조절 단백질의 결합에 의해 영향을 받는다. 이러한 공정들은 뉴클레

오솜 히스톤의 아세틸화 정도에 의해 조절된다. 히스톤 디아세틸아제 및 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 계열은 상기 히스톤의 아세틸화를 결정하는데 관련되어 있으며, 이때 히스톤은 유전자 발현을 조절하는 역할을 한다. 증식 및 분화의 조절과 관련된 세포 단백질은, 히스톤 아세틸트렌스퍼라제 또는 디아세틸라제에 의해 영향을 받는다는 것이 많은 증거들에 의해 밝혀지고 있고, 변형 히스톤 아세틸화는 악성 질병과 연관있는 것으로 밝혀져 있다.

<12> 많은 히스톤 디아세틸라제 억제제는 종양 세포가 성장 정지, 분화, 또는 세포 자멸을 죄도록 유도하는 것으로 알려져 있다. 이러한 약제로서 특히 하이드록사믹산계 히스톤 디아세틸라제 억제제는 독성이 거의 또는 전혀 없는 정도의 양으로 동물내 종양의 성장을 억제한다[Paul A. Marks et al., Current Opinion in Oncology, 2001, 13, p477~483].

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<13> 본 발명자들은 히스톤 디아세틸화제 억제활성을 가지는  $\alpha$ ,  $\beta$ -블포화 하이드록사믹 엑시드 유도체를 합성하고, 이 화합물의 항암활성을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

<14> 따라서, 본 발명은 히스톤 디아세틸화제 억제활성을 가지는 신규 화합물을 제공하는데 그 목적이 있다.

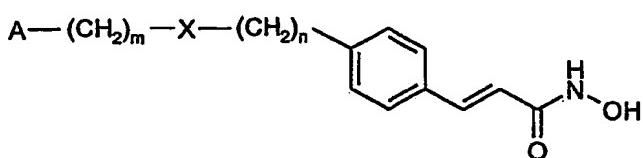
<15> 또한, 본 발명은 상기 화합물이 유효약물로 함유되어 있어 악성 종양을 치료 또는 호전시키는 항암제를 제공하는데 그 목적이 있다.

### 【발명의 구성 및 작용】

<16> 본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 화합물과 이의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

<17> [화학식 1]

<18>



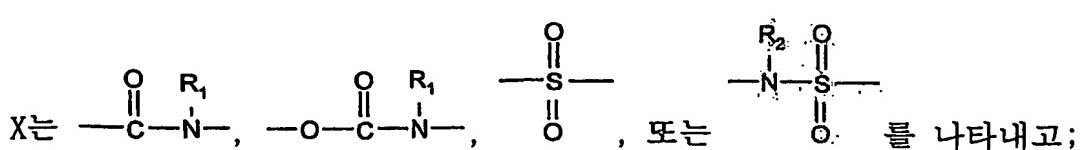
<19> 상기에서,

<20> A는 치환 또는 비치환된 폐닐기, 또는 방향족 헤테로싸이클기를 나타내며, 이때 할로겐원자, 하이드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알콕시기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아미노알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬아미노기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아실기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 아실아미노기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬티오기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 퍼플루오로알킬기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 퍼플루오로알콕시기, 카르복시기, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알콕시카르보닐기, 폐닐기 및 헤�테로싸이클기 중에서 선택된 1 내지 4개의 치환 기로 치환될 수 있으며;

<21> m은 0 내지 4의 정수를 나타내고;

<22> n은 1 내지 4의 정수를 나타내고;

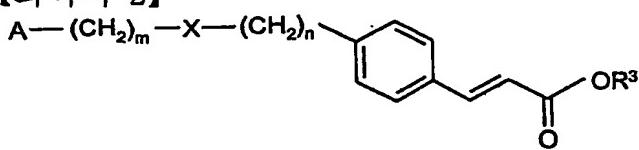
<23>



- <24>  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 수소원자 또는  $C_1 \sim C_4$  알킬기를 나타낸다.
- <25> 본 발명에서의 '방향족 헤테로싸이클기'는 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 하나 또는 그 이상 포함된 5원자 또는 6원자 방향족 고리를 의미하며, 상기 방향족 고리는 축합 고리(condensed ring)일 수도 있다. 방향족 헤테로싸이클기로는 구체적으로 피를, 인돌, 카르바졸, 이미다졸, 피라졸, 벤즈이미다졸, 피리딘, 나프티리딘, 푸로피리딘, 티에노피리딘, 피롤로피리딘, 옥사졸로피리딘, 이미다졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 쿠놀린, 이소퀴놀린, 아크리딘, 펜안쓰리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 시놀린, 프탈라딘, 쿠나졸린, 나프티리딘, 쿠녹사린, 이속사졸, 벤즈이속사졸, 옥사졸, 벤즈옥사졸, 벤즈옥사디아졸, 이소티아졸, 벤즈이소티아졸, 티아졸, 벤즈티아졸, 벤즈티아디아졸, 푸란, 벤조푸란, 티오펜, 벤조티오펜 등이 포함된다.
- <26> '헤테로싸이클기'는 산소, 황 및 질소 중에서 선택된 헤테로원자가 하나 또는 그 이상 포함된 5원자 또는 6원자 고리를 의미하며, 상기 고리는 탄소고리 또는 다른 헤테로고리와의 축합 고리(condensed ring)일 수도 있다. 헤테로싸이클기로는 구체적으로 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 몰포린, 티오몰포린 등이 포함된다.
- <27> ' $C_1 \sim C_4$ '는 단위 치환체당 탄소수를 의미하는 것으로, 예컨대 디알킬 치환은  $C_2 \sim C_8$ 를 의미한다.
- <28> '할로겐'은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <29> ' $C_1 \sim C_4$  알킬기'는 메틸기, 에틸기,  $n$ -프로필기, 이소프로필기,  $n$ -부틸기, 이소부틸기,  $sec$ -부틸기,  $tert$ -부틸기 등이 포함된다.

- <30> ' $C_1 \sim C_4$  알콕시기'는 메톡시기, 에톡시기,  $n$ -프로포록시기, 이소프로포록시기, 알릴옥시기,  $n$ -부톡시기, 이소부톡시기,  $sec$ -부톡시기,  $tert$ -부톡시기 등이 포함된다.
- <31> ' $C_1 \sim C_4$  알킬아미노기'는  $N$ -메틸아미노기,  $N,N$ -디메틸아미노기,  $N,N$ -디에틸아미노기,  $N$ -페닐- $N$ -에틸아미노기,  $N,N$ -디이소프로필아미노기 등이 포함된다.
- <32> ' $C_1 \sim C_4$  아실기'는 아세틸기, 프로파노일기, 부타노일기 등이 포함된다.
- <33> ' $C_1 \sim C_4$  아실아미노기'는 아세틸아미노기, 프로파노일아미노기, 부타노일아미노기 등이 포함된다.
- <34> ' $C_1 \sim C_4$  알킬티오기'는 메틸티오기, 에틸티오기,  $n$ -프로필티오기 등이 포함된다.
- <35> ' $C_1 \sim C_4$  퍼플루오로알킬기'는 트리플루오로메틸기, 펜타플루오로에틸기 등이 포함된다.
- <36> ' $C_1 \sim C_4$  퍼플루오로알콕시기'는 트리플루오로메톡시기, 펜타플루오로에톡시기 등이 포함된다.
- <37> ' $C_1 \sim C_4$  알콕시카르보닐기'는 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 등이 포함된다.
- <38> ' $C_1 \sim C_4$  치환된 알킬기'는 할로겐, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 페닐 및 헤테로사이클기 중에서 선택된 1 내지 4개의 치환기가 치환된 메틸기, 에틸기,  $n$ -프로필기, 이소프로필기,  $n$ -부틸기, 이소부틸기,  $sec$ -부틸기 및  $tert$ -부틸기가 포함된다.
- <39> 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 다음 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다:

&lt;40&gt; 【화학식 2】



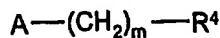
<41> 상기에서, A, m, X, 및 n은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>3</sup>은 수소원자 또는 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기를 나타낸다.

<42> R<sup>3</sup>가 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기인 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 과량의 하이드록시아민 염을 사용하여, 적당한 용매 예를 들면, C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 알카놀, 디클로로메탄, 또는 N,N-디메틸 포름아마이드(DMF) 그리고 염기로서 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 *tert*-부톡시칼륨 존재하에서 0 °C 내지 실온에서 1 ~ 24 시간동안 반응 시킨다.

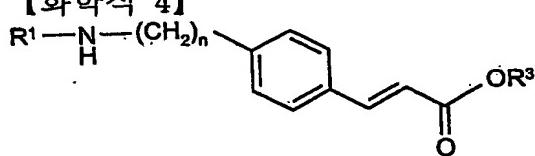
<43> R<sup>3</sup>가 수소원자인 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 카르복시산 활성화제 예를 들면, 티오닐 클로라이드, 오염화인(PCl<sub>5</sub>), 옥시염화인, 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 반응성 유도체로 전환한 후에, 과량의 하이드록시아민 염을 사용하여 적당한 용매 예를 들면, 테트라하이드로푸란(THF), 아세톤, 디클로로메탄, 또는 DMF 그리고 염기로서 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 또는 탄산칼륨 존재하에서 무수 조건으로 0 °C 내지 실온에서 1 ~ 24 시간동안 반응시킨다.

<44> 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 다음 화학식 3으로 표시되는 화합물과 다음 화학식 4로 표시되는 화합물을 결합반응하여 제조할 수 있다:

&lt;45&gt; 【화학식 3】



&lt;46&gt; 【화학식 4】



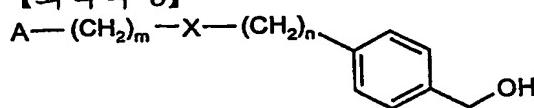
<47> 상기에서, A, m, R<sup>1</sup>, n, 및 R<sup>3</sup>은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>4</sup>는 OH 또는 CO<sub>2</sub>H를 나타낸다.

<48> R<sup>4</sup>가 OH인 화합물의 결합반응은 문현으로 알려진 바대로 공지 시약을 사용하여 효과적으로 수행할 수 있다. 예컨대, 트리에틸아민과 같은 유기아민, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)과 같은 촉매, THF, 아세토니트릴, 디클로로메탄, DMF와 같은 불활성 용매 조건에서, 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI) 또는 트리포스겐을 사용하여 0 °C 내지 실온에서 2 ~ 24 시간동안 수행한다.

<49> R<sup>4</sup>가 CO<sub>2</sub>H인 화합물의 결합반응은 문현으로 알려진 바대로 공지 시약을 사용하여 효과적으로 수행할 수 있다. 예컨대, 과량의 1-하이드록시벤조트리아진 존재하에, 필요에 따라 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)과 같은 촉매 존재하에, 디클로로메탄, DMF와 같은 비활성 용매 조건에서, 1,3-디싸이클로헥실카르보디이미드(DCC), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스파이닉 클로라이드(Bop-C1), 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염화수소(EDC)를 사용하여 0 °C 내지 실온에서 2 ~ 24 시간동안 반응시킨다. 통상적으로 용매로서는 피리딘을 사용할 수 있다. 또한, 상기 반응은 전술한 카르복시산 활성화제를 사용하여 수행할 수도 있다.

<50> 또한, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 다음 화학식 5로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다:

&lt;51&gt; 【화학식 5】



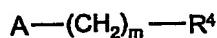
&lt;52&gt; 상기에서, A, m, X 및 n은 각각 상기에서 정의한 바와 같다.

&lt;53&gt; 상기 반응에서는 먼저, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 상용하는 알데하이드

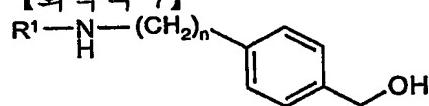
화합물로 전환한 후에, 알데하이드 화합물을 비트히 반응(Wittig reaction)을 수행한다.

상기 알데하이드 화합물로의 전환반응은 문현에 알려진 공지방법으로 예컨대 스원 산화반  
응(Swern oxidation)으로 수행한다.<54> 상기 화학식 5로 표시되는 화합물은 다음 화학식 6 및 화학식 7로 표시되는 화합물  
을 전술한 바 있는 결합반응을 수행하여 제조할 수 있다:

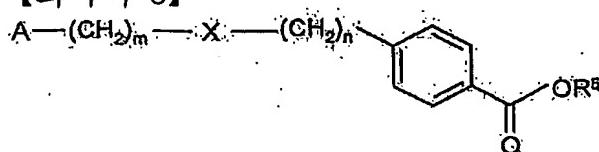
&lt;55&gt; 【화학식 6】



&lt;56&gt; 【화학식 7】

<57> 상기에서, A, m, R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> 및 n는 각각 상기에서 정의한 바와 같다.<58> 또한, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물은 다음 화학식 8로 표시되는 화합물을 환  
원반응하여 제조할 수 있다:

&lt;59&gt; 【화학식 8】

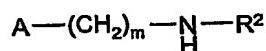


<60> 상기에서, A, m, X, 및 n은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>5</sup>은 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알킬기를 나타낸다.

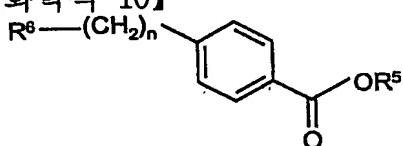
<61> 상기 환원반응은 일반적으로 문헌에 알려진 공지 방법에 의하여 무수 조건으로 수행하는 바, 예컨대 LiAlH<sub>4</sub> 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL-H)를 사용하여 0 °C 내지 환류온도에서 1 ~ 24 시간동안 반응시킨다.

<62> 상기 화학식 8로 표시되는 화합물은 다음 화학식 9 및 화학식 10으로 표시되는 화합물을 결합반응하여 제조할 수 있다:

<63> 【화학식 9】



<64> 【화학식 10】

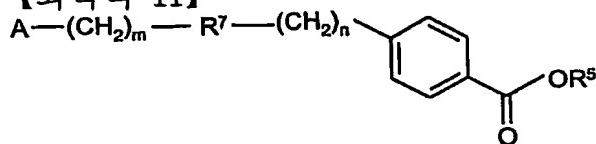


<65> 상기에서, A, m, R<sup>2</sup>, n 및 R<sup>5</sup>은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>6</sup>은 SO<sub>2</sub>Cl를 나타낸다.

<66> 상기 결합반응은 일반적으로 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 알칸을, 디클로로메탄, DMF, 또는 물과 같은 적당한 용매하에 과량의 상기 화학식 9로 표시되는 화합물을 사용하여 0 °C 내지 실온에서 2 ~ 24 시간동안 수행한다. 그리고, 산(acid) 부산물을 제거하기 위하여 트리에틸아민과 같은 유기 터셔리 아민 또는 탄산칼륨과 같은 무기염기 존재하에 상기 결합반응을 수행할 수 있다.

<67> 또한, 상기 화학식 8로 표시되는 화합물은 다음 화학식 11로 표시되는 화합물을 산화반응하여 제조할 수도 있다:

<68> 【화학식 11】

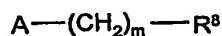


<69> 상기에서, A, m, n 및 R<sup>5</sup>은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>7</sup>은 S를 나타낸다.

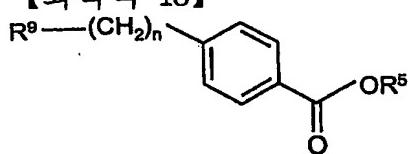
<70> 상기 산화반응은 일반적으로 문현에 알려진 공지시약 예를 들면 옥손(OXONE)을 과량 사용하여, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 수용성 알칸을의 용매에서 0 °C 내지 실온에서 2 ~ 24 시간동안 수행하는 것이 효과적이다.

<71> 상기 화학식 11로 표시되는 화합물은 다음 화학식 12 및 화학식 13으로 표시되는 화합물의 알킬화 반응을 수행하여 제조할 수 있다:

<72> 【화학식 12】



<73> 【화학식 13】



<74> 상기에서, A, m, n 및 R<sup>5</sup>은 각각 상기에서 정의한 바와 같고; R<sup>8</sup>은 SH를 나타내고; R<sup>9</sup>는 염소원자와 같은 할로겐원자를 나타낸다.

<75> 상기 알킬화 반응은 일반적 조건으로 수행하는 바, 예를 들면 탄산칼륨, *tert*-부록 시칼륨과 같은 염기, DMF와 같은 적당한 용매 조건에서 실온 내지 100 °C에서 2 ~ 24 시간동안 수행한다.

- <76> 이상의 제조방법으로 합성한 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 추출, 재결정, 칼럼 크로마토그래피 등과 같은 통상의 방법에 의하여 분리 및 정제할 수 있다.
- <77> 한편, 본 발명에 따른 화합물은 적절한 방법으로 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 경구투여에 적합한 제제는 정제, 분말제, 그래뉼제, 캡슐제 등의 고체형 제제; 용액제; 오일성 혼탁제; 시럽, 엘릭시르 등과 같은 액제 등이다. 비경구 투여에 적합한 제제는 본 발명의 화합물을 수용성 또는 오일성 혼탁액으로 제조하여 주사에 적합하도록 제제화한 것이다. 제제화함에 있어서는, 통상의 부형제, 결합제, 담체, 수용성 용매, 오일성 용매, 유화제, 혼탁제 등이 사용될 수 있고, 그 밖에도 기타 첨가제 예를 들면 보존제, 안정제 등이 포함될 수 있다.
- <78> 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 전술한 바와 같은 질병의 치료 또는 예방을 목적으로 다양한 방법으로 투여할 수 있다. 실제적으로 투여량은 환자의 나이, 몸무게 및 기타 환자의 상태를 고려하여 결정하는 바, 일반적으로 성인 남자를 기준으로 경구투여시에는 0.05 ~ 1,000 mg/일(바람직하기로는 10 ~ 1,000 mg/일)을 투여하고, 비경구 투여시에는 0.01 ~ 300 mg/일(바람직하기로는 0.05 ~ 100 mg/일)을 투여한다. 또한, 투여는 하루에 한 번 또는 여러 회에 걸쳐서, 1회의 투여량 또는 여러번의 투여량으로 복용된다.
- <79> 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<80> 실시예 1 : *N*-[4-(2-하이드록시카르바모일-비닐)벤질]-4-(4-피리딘-3-일 메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

<81> (1-1) 4-(4-피리딘-3-일 메틸피페라진-1-일)벤조나이트릴

<82> 1-(피리딘-3-일 메틸)피페라진(549 mg, 3.10 mmol), 4-플루오로벤조나이트릴 (375 mg, 3.10 mmol), 및  $K_2CO_3$ (643 mg, 4.65 mmol)를 DMF(50 mL)에 혼탁시킨 후 80 °C 온도로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(30 mL)로 씻어준 후 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사를 실리카겔(용출액: 3% 메탄올/ $CH_2Cl_2$ )이 충진된 MPLC로 정제하여 노란 고체의 목적 화합물(326 mg, 38%)을 얻었다.

<83>  $^1H$  NMR( $CDCl_3/TMS$ )  $\delta$  2.59(apparent t, 4 H,  $J=5.1$  Hz), 3.33(apparent t, 4 H,  $J=5.1$  Hz), 3.57(s, 2H), 6.85(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.69(m, 1H), 8.53(m, 1H), 8.57(m, 1H)

<84> (1-2) 3-[4-(4-피리딘-3-일 메틸피페라진-1-일)벤조일아미노]메틸}페닐)아크릴산 에틸 에스테르

<85> 4-(4-피리딘-3-일 메틸피페라진-1-일)벤조나이트릴(330 mg, 1.19 mmol)을 전한 염산(20 mL)에 용해시킨 후 80 °C 온도로 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사를 LiOH 포화용액(pH 9)에 용해시킨 후 감압조건으로 증발 건조하였다. 그런 다음, 잔사를 10% HCl 수용액(pH 2)에 용해

시킨 후 감압조건으로 증발 건조하여 상응하는 산화합물을 얻었으며, 더 이상의 정제과정 없이 다음 반응에 이용하였다.

<86>      상기에서 얻은 산화합물, 3-[*(4*-아미노메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르 염화수소(287 mg, 1.19 mmol), 1-하이드록시벤조나이트릴(240 mg, 1.78 mmol), 및 DMAP(29 mg, 0.24 mmol)를 피리딘(20 mL)에 첨가하여 혼합한 후, EDC(341 mg, 1.78 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다.      반응 혼합물은 감압조건으로 농축하고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액(20 mL)을 첨가하였다.      혼합물을 5% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 용액(30 mL)으로 추출하고, 유기층은 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 감압조건으로 증발 건조하였다.      잔사를 실리카겔(용출액: 4% 메탄올/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)이 충진된 MPLC로 정제하여 노란 고체의 표제 화합물(482 mg, 84%)을 얻었다.

<87> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 1.34(t, 3H, J=7.2 Hz), 2.60(apparent t, 4H, J=5.1 Hz), 3.30(apparent t, 4H, J=5.1 Hz), 3.57(s, 2H), 4.26(q, 2H, J=7.2 Hz), 4.64(d, 2H, J=5.7 Hz), 6.32(br t, 1H, J=5.7 Hz), 6.41(d, 1H, J=15.9 Hz), 6.88(m, 2H), 7.27(m, 1H), 7.36(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.49(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.64~7.72(m, 4H), 8.53(m, 1H), 8.57(m, 1H)

<88> (1-3) *N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-3-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

<89> 1.76 M NH<sub>2</sub>OH가 MeOH(1.23 mL)에 녹아있는 용액에, 3-(4-{[4-(4-피리딘-3-일메틸피페라진-1-일)벤조일아미노]메틸}페닐)아크릴산 에틸 에스테르(150 mg, 0.31 mmol)를 첨

가하고 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 농축하고, 잔사는 1 M HCl 수용액(pH 5)에 용해시켰다. 고체 침전물은 여과하여 모아서 진공 건조하고, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/에테르 용액으로 재결정하여 갈색 고체의 표제 화합물(67 mg, 46%)을 얻었다.

<90> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.56(m, 4H), 3.28(m, 4H), 3.62(br s, 2H), 4.4 5(d, 2H, J=5.7 Hz), 6.42(d, 1H, J=15.9 Hz), 6.96(m, 2H), 7.31(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.37~7.45(m, 2H), 7.50(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.76~7.79(m, 3H), 8.50(m, 1H), 8.54(m, 1H), 8.78(br t, 1H, J=5.7 Hz), 9.01(br s, 1H), 10.73(br s, 1H)

<91> 실시예 2 : N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-2-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

<92> 상기 실시예 1의 제조방법에 의하되, 다만 1-(피리딘-3-일메틸)피페라진 대신에 1-(피리딘-2-일메틸)피페라진을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<93> (2-1) 4-(4-피리딘-2-일메틸피페라진-1-일)벤조나이트릴

<94> 수율 : 32%(노란 고체)

<95> <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 2.66(apparent t, 4H, J=5.1 Hz), 3.36(apparent t, 4H, J=5.1 Hz), 3.72(s, 2H), 6.84(m, 2H), 7.19(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.68(m, 1H), 8.59(m, 1H)

1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<96> (2-2) 3-(4-{[4-(4-피리딘-2-일메틸피페라진-1-일)벤조일아미노]메틸}페닐)아크릴산 에틸 에스테르

<97> 수율 : 38%(흰 고체)

<98>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 2.57(m, 4H), 3.28(m, 4H), 3.66(s, 2H), 4.18(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.46(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.59(d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 6.96(m, 2H), 7.26~7.34(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.33(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.48(m, 1H), 7.60~7.68(m, 3H), 7.75~7.81(m, 3H), 8.51(m, 1H), 8.80(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz)

<99> (2-3)  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-2-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

<100> 수율 : 59%(분홍 고체)

<101>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.59(m, 4H), 3.28(m, 4H), 3.68(br s, 2H), 4.45(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.96(m, 2H), 7.26~7.34(m, 3H), 7.43(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.47~7.52(m, 3H), 7.77~7.81(m, 3H), 8.51(m, 1H), 8.78(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 9.02(br s, 1H), 10.73(br s, 1H)

<102> 실시예 3 :  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-4-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드

<103> 상기 실시예 1의 제조방법에 의하되, 다만 1-(피리딘-3-일메틸)피페라진 대신에 1-(피리딘-4-일메틸)피페라진을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.



1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<104> (3-1) 4-(4-피리딘-4-일메틸피페라진-1-일)벤조나이트릴

<105> 수율 : 59%(노란 고체)

<106>  $^1\text{H}$  NMR(CDC<sub>13</sub>/TMS)  $\delta$  2.59(apparent t, 4H,  $J=5.1$  Hz), 3.35(apparent t, 4H,  $J=5.1$  Hz), 3.56(s, 2H), 6.85(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.49(m, 2H), 8.56(m, 2H)

<107> (3-2) 3-(4-{[4-(4-피리딘-4-일메틸피페라진-1-일)벤조일아미노]메틸}페닐)아크릴산 에틸 에스테르

<108> 수율 : 94%(흰 고체)

<109>  $^1\text{H}$  NMR(CDC<sub>13</sub>/TMS)  $\delta$  1.33(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 2.60(apparent t, 4H,  $J=5.1$  Hz), 3.31(apparent t, 4H,  $J=5.1$  Hz), 3.56(s, 2H), 4.26(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.65(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.36(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 6.41(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.88(m, 2H), 7.30(d, 2H,  $J=6.0$  Hz), 7.36(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.49(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.66(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.72(m, 2H) 8.56(m, 2H)

<110> (3-3)  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-4-일메틸피페라진-1-일)벤조아마이드

<111> 수율 : 54%(갈색 고체)

<112>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  2.52(m, 4H), 3.28(m, 4H), 3.57(s, 2H), 4.45(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.96(m, 2H), 7.32(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.36(d, 2H,  $J=6.0$  Hz),

7.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.51(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.78(m, 2H), 8.53(d, 2H,  $J=6.0$  Hz),  
8.78(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 9.02(br s, 1H), 10.73(br s, 1H)

<113> 실시예 4 : N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]피콜린아마이드

<114> 피콜린산을 사용하여 그리고 상기 실시예 1의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제  
화합물을 제조하였다.

<115> (4-1) 3-{4-[(피콜리노일아미노)메틸]페닐}아크릴산 에틸 에스테르

<116> 수율 : 58%(노란 오일)

<117>  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  1.34(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.26(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.69(d, 2H,  $J=6.3$  Hz), 6.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.38(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.44(m, 1H), 7.50(d, 2H,  
 $J=8.1$  Hz), 7.67(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.87(m, 1H), 8.24(m, 1H), 8.42(m, 1H), 8.54(m,  
1H)

<118> (4-2) N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]피콜린아마이드

<119> 수율 : 29%(흰 고체)

<120>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  4.51(m, 2H), 6.45(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.35(d, 2H,  $J=8.1$  Hz),  
7.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.50(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.59-7.64(m, 1H), 7.97~8.06(m,  
2H), 8.66(m, 1H), 9.02(br s, 1H), 9.36(m, 1H), 10.76(br s, 1H)

<121> 실시예 5 : N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드

<122> (5-1) N-(4-하이드록시메틸벤질)-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드

<123> 4-피롤리딘-1-일 벤조산(2.0 g, 10.5 mmol), (4-아미노메틸페닐)메탄올(4.3 g, 31.4 mmol), 1-하이드록시벤조나이트릴(1.7 g, 12.6 mmol), 및 DMAP(256 mg, 2.1 mmol)를 피리딘(50 mL)에 첨가하여 혼합하고, EDC(3.0 g, 15.7 mmol)를 첨가한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, NaHCO<sub>3</sub> 수용액(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> 용액(150 mL)으로 추출하고, 유기층은 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사를 실리카겔(용출액: 3% 메탄올/CHCl<sub>3</sub>)이 충진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(2.56 g, 79%)을 얻었다.

<124> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.96(m, 4H), 3.28(m, 4H), 4.41~4.47(m, 4H), 5.10(t, 1H, J=5.7 Hz), 6.53(m, 2H), 7.25(apparent s, 4H), 7.75(m, 2H), 8.59(br t, 1H, J=6.0 Hz)

<125> (5-2) 3-{4-[(4-피롤리딘-1-일 벤조일아미노)메틸]페닐}아크릴산 에틸 에스테르

<126> 육살릴 클로라이드(0.93 mL, 10.6 mmol)를 THF(10 mL)에 녹인 다음, -78 °C에서 THF(10 mL)에 녹인 DMSO(1.65 mL, 23.2 mmol) 용액을 첨가한 후 30분 동안 교반하였다. 그리고, N-(4-하이드록시메틸벤질)-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드(1.5 g, 4.8 mmol)를 THF(200 mL)에 녹인 용액을, 상기 반응 혼합물에 첨가한 후 1 시간동안 교반하고 -35 °C 까지 승온시켰다. 10 분동안 교반하고, 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각한 후, 트리에틸아민(3.37 mL, 24.2 mmol)을 첨가하였다. 0 °C에서 1 시간동안 교반한 후, 반응

혼합물을 물(150 mL)로 희석하고 THF는 감압 조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 5% MeOH/CHCl<sub>3</sub> 용액(250 mL)으로 추출하고, 유기층은 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압조건으로 증발 건조하고, MeOH/CHCl<sub>3</sub>/에테르 용액으로 재결정하여 흰색 고체의 상응하는 알데히드 화합물(925 mg, 62%)을 얻었다.

<127> 상기에서 제조한 알데히드 화합물(1.35 g, 4.38 mmol) 및 (Ph)<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et (2.29 g, 6.57 mmol)를 CH<sub>3</sub>CN(60 mL)에 녹인 후, 70 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사는 실리카겔(용출액: 2% 메탄올/CHCl<sub>3</sub>)이 충진된 MPLC로 정제하여 노란색 고체의 표제 화합물(1.25 g, 76%)을 얻었다.

<128> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25(t, 3H, J=7.2 Hz), 1.96(m, 4H), 3.28(m, 4H), 4.18(q, 2H, J=7.2 Hz), 4.46(d, 2H, J=5.7 Hz), 6.54(m, 2H), 6.58(d, 1H, J=16.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.62(d, 1H, J=16.5 Hz), 7.67(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.76(m, 2H), 8.66(br t, 1H, J=5.7 Hz)

<129> (5-3) N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드

<130> 3-{4-[(4-피롤리딘-1-일 벤조일아미노)메틸]페닐}아크릴산 에틸 에스테르를 사용하여, 그리고 상기 실시예 1-3의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<131> 수율 : 35%(갈색 고체)

<132> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  1.96(m, 4H), 3.28(m, 4H), 4.45(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.54(m, 2H), 7.32(d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.43(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.50(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.76(m, 2H), 8.64(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 9.00(br s, 1H), 10.70(br s, 1H)

<133> 실시 예 6 : 4-디메틸아미노-*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]벤즈아마이드

<134> 상기 실시 예 5의 제조방법에 의하되, 다만 4-피롤리딘-1-일벤조산 대신에 4-(디메틸아미노)벤조산을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<135> (6-1) 4-디메틸아미노-*N*-(4-하이드록시메틸벤질)벤즈아마이드

<136> 4-(디메틸아미노)벤조산(915 mg, 5.54 mmol) 및 트리에틸아민(772  $\mu$ L, 5.54 mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL)에 첨가하고, 0 °C에서 Bop-Cl(1.50 g, 6.09 mmol)를 첨가한 후 실온에서 20 분동안 교반하였다. 반응 혼합물에 (4-아미노메틸페닐)메탄올(760 mg, 5.54 mmol) 및 트리에틸아민(1.54 mL, 11.08 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 그리고, 50%  $\text{NaHCO}_3$  수용액(50 mL)을 첨가하고, 5%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  용액(100 mL, 40 mL)으로 추출하였다. 유기층은 건조( $\text{MgSO}_4$ )하고 감압 조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 실리카겔(용출액: 2% 메탄올/ $\text{CHCl}_3$ )이 충진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(1.04 g, 66%)을 얻었다.

<137>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97(s, 6H), 4.41~4.47(m, 4H), 5.10(t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 6.70(m, 2H), 7.25(apparent s, 4H), 7.76(m, 2H), 8.63(br t, 1H,  $J=6.0$  Hz)

1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<138> (6-2) 3-{4-[(4-디메틸아미노벤조일아미노)메틸]페닐}아크릴산 에틸 에스테르

<139> 수율 : 74%(흰 고체)

<140>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.25(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 2.97(s, 6H), 4.18(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.46(d, 2H,  $J=6.0$  Hz), 6.59(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.71(m, 2H), 7.33(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.63(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.67(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.77(m, 2H), 8.70(br t, 1H,  $J=6.0$  Hz)

<141> (6-3) 4-디메틸아미노- $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]벤즈아마이드

<142> 수율 : 58%(분홍 고체)

<143>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.97(s, 6H), 4.45(d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 6.42(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 6.71(m, 2H), 7.33(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.43(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.51(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.77(m, 2H), 8.68(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz), 9.00(br s, 1H), 10.71(br s, 1H)

<144> 실시예 7 :  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]니코틴아마이드

<145> 상기 실시예 5의 제조방법에 의하되, 다만 4-피롤리딘-1-일벤조산 대신에 니코틴산을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<146> (7-1)  $N$ -(4-하이드록시메틸벤질)니코틴아마이드

<147> 수율 : 86%(흰 고체)

1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<148>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.46~4.92(m, 4H), 5.13(br t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 7.28(apparent s, 4H), 7.51(dd, 1H,  $J=7.8$  Hz, 4.8 Hz), 8.22(m, 1H), 8.71(dd, 1H,  $J=4.8$  Hz, 1.5 Hz), 9.04(d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 9.21(br t, 1H,  $J=5.7$  Hz)

<149> (7-2) 3-{4-[(니코티노일아미노)메틸]페닐}아크릴산 에틸 에스테르

<150> 수율 : 39%(노란 고체)

<151>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.26(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.19(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.53(d, 2H,  $J=6.0$  Hz), 6.60(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.38(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.52(m, 1H), 7.63(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.69(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.23(m, 1H), 8.72(m, 1H), 9.06(m, 1H), 9.26(br t, 1H,  $J=6.0$  Hz)

<152> (7-3)  $N$ -[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]니코틴아마이드

<153> 수율 : 74%(분홍 고체)

<154>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.51(m, 2H), 6.43(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.37(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.44(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.52(m, 1H), 7.53(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.23(m, 1H), 8.72(m, 1H), 9.05(m, 1H), 9.25(m, 1H)

<155> 실시예 8 : [4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]카르bam산 피리딘-3-일메틸 에스테르

<156> (8-1) (4-하이드록시메틸벤질)카르bam산 피리딘-3-일메틸 에스테르

<157> *N,N*-카르보닐디이미다졸(2.1 g, 12.8 mmol)을 THF(15 mL)에 녹인 후, THF(15 mL)에 녹아 있는 3-퍼리딜카르비놀(1.3 g, 11.6 mmol) 용액을(4-아미노메틸페닐)메탄올(1.4 g, 10.4 mmol) 용액과 트리에틸아민(3.2 mL, 23.2 mmol)을 첨가하고, 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사는 물(30 mL)로 희석한 후 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub> 용액(30 mL×2)으로 추출하였다. 유기층은 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압조건으로 증발 건조하고, 잔사는 실리카겔(용출액: 5% 메탄올/CHCl<sub>3</sub>)으로 충진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(1.31 g, 46%)을 얻었다.

<158> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.18(m, 2H), 4.45(s, 2H), 5.08(s, 2H), 7.19(d, 2H, J=8.0 Hz), 7.25(d, 2H, J=8.0 Hz), 7.40(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.83(m, 1H), 8.52(m, 1H), 8.58(m, 1H)

<159> (8-2) 3-{4-[*(*페리딘-3-일메톡시카르보닐아미노)*메틸*]페닐}아크릴산 에틸 에스테르

<160> (4-하이드록시메틸벤질)카르bam산 페리딘-3-일메틸 에스테르를 사용하여, 그리고 상기 실시예 5-2의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<161> 수율 : 75%(흰 고체)

<162> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.72(s, 3H), 4.23(d, 2H, J=6.0 Hz), 5.09(s, 2H), 6.61(d, 1H, J=15.9 Hz), 7.29(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.40(m, 1H), 7.64(d, 1H, J=15.9 Hz), 7.67(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.78(m, 1H), 7.90(br t, 1H, J=6.0 Hz), 8.53(m, 1H), 8.58(m, 1H)

<163> (8-3) [4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]카르bam산 페리딘-3-일메틸 에스테르

<164> 3-{4-[*(*피리딘-3-일메톡시카르보닐아미노)*]*메틸}페닐}아크릴산 에틸 에스테르를 사용하여, 그리고 상기 실시예 1-3의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<165> 수율 : 39%(분홍 고체)

<166>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  4.21(*m*, 2H), 5.09(*s*, 2H), 6.43(*d*, 1H, *J*=15.9 Hz), 7.28(*m*, 2H), 7.40(*m*, 1H), 7.43(*d*, 1H, *J*=15.9 Hz), 7.51(*m*, 2H), 7.78(*m*, 1H), 7.89(*m*, 1H), 8.53(*m*, 1H), 8.59(*m*, 1H)

<167> 실시예 9 : *N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-3-일설파모일메틸)페닐]아크릴아마이드

<168> (9-1) 4-(피리딘-3-일설파모일메틸)벤조산 메틸 에스테르

<169> 4-클로로설포닐메틸벤조산 메틸 에스테르(435 mg, 1.75 mmol) 및 3-아미노피리딘(170 mg, 1.81 mmol)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)에 녹이고, 0 °C에서 트리에틸아민(488 μL, 3.50 mmol)을 첨가하고 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 CHCl<sub>3</sub>로 희석하고, 물과 소금물로 쟁어주었다. 유기층은 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)하고 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 실리카겔(용출액: 3% MeOH/EtOAc)이 총진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(434 mg, 81%)을 얻었다.

<170>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.86(*s*, 3H), 4.68(*s*, 2H), 7.32(dd, 1H, *J*=8.4 Hz, 4.8 Hz), 7.45(*d*, 2H, *J*=8.1 Hz), 7.55(*m*, 1H), 7.93(*d*, 2H, *J*=8.1 Hz), 8.28(dd, 1H, *J*=4.8 Hz, 1.5 Hz), 8.36(*d*, 1H, *J*=1.8 Hz), 10.13(br *s*, 1H)

<171> (9-2) C-(4-하이드록시메틸페닐)-N- 피리딘-3-일메탄설퐴아마이드

<172> 4-(피리딘-3-일설파모일메틸)벤조산 메틸 에스테르(1.91 g, 6.23 mmol)를 THF(60 mL)에 녹이고, 0 °C에서 THF(13.7 mL, 13.7 mmol)에 녹아 있는 1M LiAlH<sub>4</sub> 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 승온하여 10 분동안 교반한 후, 3 시간동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물은 0 °C로 냉각하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 포화 수용액(1.9 mL)을 가하여 반응을 중단시켰다. 1N HCl 용액(13.7 mL)으로 중화하고, THF는 감압 증발 건조하였다. 잔사는 물(70 mL)로 희석한 후 CHCl<sub>3</sub>(50 mL)으로 추출하였다. 유기층은 소금물로 씻어준 후, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 및 감압조건으로 농축하였다. 잔사는 실리카겔(용출액: 6% 메탄올/EtOAc)이 충진된 MPLC로 정제하여 노란색 고체의 표제화합물(1.43 g, 83%)을 얻었다.

<173> <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.48(s, 2H), 4.50(s, 2H), 7.22(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.29(d, 2H, J=8.1 Hz), 7.32(m, 1H), 7.55(m, 1H), 8.26(m, 1H), 8.36(m, 1H)

<174> (9-3) 3-[4-(피리딘-3-일설파모일메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르

<175> C-(4-하이드록시메틸페닐)-N-피리딘-3-일메탄설퐴아마이드를 사용하여, 그리고 상기 실시예 5-2의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율 : 53%(흰 고체)

<176>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.27(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.20(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.60(s, 2H), 6.64(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.31(m, 1H), 7.33(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.55(m, 1H), 7.63(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.70(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.27(m, 1H), 8.36(m, 1H), 10.20(br s, 1H)

<177> (9-4)  $N$ -하이드록시-3-[4-(피리딘-3-일설파모일메틸)페닐]아크릴아마이드

<178> 3-[4-(피리딘-3-일설파모일메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르를 사용하여, 그리고 상기 실시예 1-3의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<179> 수율 : 64%(흰 고체)

<180>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.59(s, 2H), 6.46(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.30~7.34(m, 3H), 7.44(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.52~7.57(m, 3H), 8.28(m, 1H), 8.37(m, 1H), 9.04(br s, 1H), 10.08(br s, 1H), 10.75(br s, 1H)

<181> 실시예 10 : 3-[4-(벤젠설파닐메틸)페닐]- $N$ -하이드록시아크릴아마이드

<182> (10-1) 4-(페닐설파닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<183> 벤젠티올(1.3 mL, 13.1 mmol) 및 *tert*-부톡시칼륨(1.47 g, 13.1 mmol)을 DMF에 첨가하고, 0 °C에서 4-(브로모메틸)벤조산 메틸 에스테르(3.0 g, 13.1 mmol)를 첨가한 다음, 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 80 ~ 90 °C 온도에서 밤새 교반한 후, 감압 조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 물(30 mL)에 녹이고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 mL)으로 추출하였다. 유기층은 건조( $\text{MgSO}_4$ ) 및 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 실리카

겔(용출액: 10% EtOAc/헥산)이 충진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(2.74 g, 81%)을 얻었다.

<184>  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 3.90(s, 3H), 4.12(s, 2H), 7.19~7.30(m, 5H), 7.32(d, 2H, *J*=8.1 Hz), 7.94(d, 2H, *J*=8.1 Hz)

<185> (10-2) 4-(벤젠설포닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<186> 0 °C에서 4-(페닐설파닐메틸)벤조산 메틸 에스테르(2.5 g, 9.68 mmol)에 옥손(OXONE; 12.5 g, 20.32 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(25 mL)을 첨가하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250 mL)으로 추출하였다. 유기층은 건조(MgSO<sub>4</sub>) 및 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사는 실리카겔(용출액: 1% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)이 충진된 MPLC로 정제하여 흰색 고체의 표제 화합물(2.36 g, 84%)을 얻었다.

<187>  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 3.84(s, 3H), 4.81(s, 2H), 7.29(d, 2H, *J*=8.1 Hz), 7.57~7.62(m, 2H), 7.69~7.72(m, 3H), 7.86(d, 2H, *J*=8.1 Hz)

<188> (10-3) [4-(벤zen설포닐메틸)페닐]메탄올

<189> 4-(벤زن설포닐메틸)벤조산 메틸 에스테르(2.3 g, 7.92 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)에 첨가하고, -78 °C에서 천천히 DIBAL-H(1M in toluene, 16.6 mL, 16.63 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 0 °C로 냉각하고, NH<sub>4</sub>Cl 수용액(250 mL)을 천천히 첨가하였다. 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 L)으로 추출하고, 유기층은 건

조( $MgSO_4$ ) 및 감압조건으로 증발 건조하였다. 잔사는  $MeOH/CH_2Cl_2$ /에테르 용액으로 결정화하여 흰색 고체의 표제 화합물(1.66 g, 80%)을 얻었다.

<190>  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.45(s, 2H), 4.64(s, 2H), 7.08(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.21(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.56~7.61(m, 2H), 7.69~7.73(m, 3H)

<191> (10-4) 3-[4-(벤젠설포닐메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르

<192> [4-(벤zen설포닐메틸)페닐]메탄올을 사용하여, 그리고 상기 실시예 5-2의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<193> 수율 : 82%(흰 고체)

<194>  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.72(s, 3H), 4.73(s, 2H), 6.64(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.18(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.57~7.65(m, 5H), 7.70~7.74(m, 3H)

<195> (10-5) 3-[4-(벤zen설포닐메틸)페닐]- $N$ -하이드록시아크릴아마이드

<196> 3-[4-(벤zen설포닐메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르를 사용하여, 그리고 상기 실시예 1-3의 제조방법과 유사하게 실시하여 표제 화합물을 제조하였다.

<197> 수율 : 52%(붉은 고체)

<198>  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.71(s, 2H), 6.45(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.17(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.41(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.47(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.57~7.62(m, 2H), 7.71~7.74(m, 3H), 9.04(br s, 1H), 10.75(br s, 1H)



1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<199> 실시예 11: N-하이드록시-3-[4-(페리딘-2-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드

<200> 상기 실시예 10의 제조방법에 의하되, 다만 벤젠티올 대신에 2-미캅토페리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<201> (11-1) 4-(페리딘-2-설포닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<202>  $^1\text{H}$  NMR(CDC<sub>13</sub>/TMS)  $\delta$  3.89(s, 3H), 4.48(s, 2H), 6.99(m, 1H), 7.15(m, 1H), 7.44~7.50(m, 3H), 7.95(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.45(m, 1H)

<203> (11-2) 4-(페리딘-2-설포닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<204>  $^1\text{H}$  NMR(CDC<sub>13</sub>/TMS)  $\delta$  3.83(s, 3H), 4.94(s, 2H), 7.34(d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.76(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.86(d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 8.07(m, 1H), 8.85(m, 1H)

<205> (11-3) [4-(페리딘-2-설포닐메틸)페닐]메탄올

<206>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  4.44(s, 2H), 4.78(s, 2H), 7.12(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.21(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.75(m, 1H), 7.84(m, 1H), 8.07(m, 1H), 8.86(m, 1H)

<207> (11-4) 3-[4-(페리딘-2-설포닐메틸)페닐]아크릴산 메틸 에스테르

<208>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.72(s, 3H), 4.87(s, 2H), 6.63(d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 7.23(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.61(d, 1H,  $J=15.8$  Hz), 7.64(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.76(m, 1H), 7.86(m, 1H), 8.08(m, 1H), 8.86(m, 1H)



1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

<209> (11-5) *N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-2-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드

<210>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.85(s, 2H), 6.43(d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 7.21(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.40(d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 7.47(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.76(m, 1H), 7.85(m, 1H), 8.08(m, 1H), 8.86(m, 1H), 9.04(br s, 1H), 10.74(br s, 1H)

<211> 실시예 12: *N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-4-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드

<212> 상기 실시예 10의 제조방법에 의하되, 다만 벤젠티을 대신에 4-머캅토피리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<213> (12-1) 4-(피리딘-4-설파닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<214>  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  3.91(s, 3H), 4.24(s, 2H), 7.09(m, 1H), 7.47(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.01(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.38(m, 1H)

<215> (12-2) 4-(피리딘-4-설포닐메틸)벤조산 메틸 에스테르

<216>  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS)  $\delta$  3.93(s, 3H), 4.39(s, 2H), 7.20(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.48(m, 1H), 7.97(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.81(m, 1H)

<217> (12-3) [4-(피리딘-4-설포닐메틸)페닐]메탄을

<218>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.46(s, 2H), 4.74(s, 2H), 7.13(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.24(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.70(m, 2H), 8.87(m, 2H)

<219> (12-4) 3-[4-(페리딘-4-설포닐메틸)페닐]아크릴산 에틸 에스테르

<220>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.34(t, 3H,  $J=7.2$  Hz), 4.27(q, 2H,  $J=7.2$  Hz), 4.36(s, 2H), 6.44(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 7.15(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.45(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.50(m, 2H), 7.64(d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 8.82(m, 2H)

<221> (12-5)  $N$ -하이드록시-3-[4-(페리딘-4-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드

<222>  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.88(s, 2H), 6.46(d, 1H,  $J=15.3$  Hz), 7.21(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.36(d, 1H,  $J=15.3$  Hz), 7.49(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.70(d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 8.88(d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 9.07(br s, 1H), 10.76(br s, 1H)

<223> 또한, 이상의 실시예에서 합성한 본 발명의 화합물에 대해서는 다음과 같은 방법으로 생체외 독성 실험 및 히스톤 디아세틸라제 억제 활성 실험을 실시하였다.

<224> 실험 예 1 : 생체외 독성 시험(*In vitro cytotoxicity*)

<225> 3 종류의 인간 암 세포주(cell lines)를 MTT 분석을 통해 실시하였다. 상기 세포주를 폐니실린(100 units/mL) 및 열처리로 비활성화된 10% 소태아 혈청이 있는 RPMI 1640 배액에서 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>의 환경에서 배양하였다. 이어서, 트립신 처리 및 피펫 해리방법을 통해 단일 세포 혼탁액을 얻었다. 상기 혼탁액을 96-웰 마이크로티터

플레이트에 옮기고, 이를 MTT 분석방법에 의하여 얻어진 성장곡선을 통하여 각 세포주의 세포 수를 결정하였다. 시험 화합물을 DMSO 내 원액으로부터 신선한 배양액으로 10 배 희석하였다. 세포들을 180  $\mu\text{L}$  배양액 내 각각의 웰에 접종하고, 8 개의 상이한 농도의 20  $\mu\text{L}$  시험 화합물을 각각의 웰에 첨가하였다. 그리고 난후, 상기 플레이트를 4일 동안 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 상태에서 배양하였다. 4일 동안의 배양 후에, MTT 0.1 mg(5 mg/mL의 용액 20  $\mu\text{L}$ )를 각각의 웰에 첨가하였다. 그리고 난후, 상기 플레이트를 37 °C에서 4 시간 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 1000 rpm에서 10 분간 원심분리하여 상층액을 취한 후, 공기중에서 건조시켰다. 포르마잔 결정을 용해하기 위하여 DMSO 150  $\mu\text{L}$ 를 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 550 nm로 엘리자판도기(Elisa reader, Dynatech, MR 5000) 상에서 즉시 측정하였다. 다음 표 1의 IC<sub>50</sub>은 생존 세포를 50% 감축시키는 화합물의 농도를 나타내는 것으로 정의하였고, 컴퓨터 프로그램을 이용하여 약리학적 계산의 퀀탈 프로빗 분석(quantal probit analysis)을 통하여 계산하였다.

&lt;226&gt; 【표 1】

화합물	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )		
	A-549	SK-BR-3	MKN-45
실시예 1	11.98	3.19	38.59
실시예 2	1.65	0.27	2.94
실시예 3	3.02	1.72	56.06
실시예 4	2.23	0.87	3.64
실시예 5	0.35	0.11	0.80
실시예 6	0.48	0.16	0.83
실시예 7	2.89	1.28	4.98
실시예 8	2.61	1.12	3.34
실시예 9	36.96	22.90	61.97
실시예 10	11.08	4.57	8.34

<227> 실험예 2 : 히스톤 디아세틸라제의 생체외 억제활성 시험

<228> 인간 위 선암(gastric adenocarcinoma) 세포(SNU-16, 601, 620 및 638)를 한국 세포주 은행(Korean Cell Line Bank)을 통해 입수하였으며, 10 % 소태아 혈청 젠타마이신(10 mg/mL)로 처리된 RPMI 1640(Life Technologies, Inc.)의 표준 배양조건(20 % O<sub>2</sub> 및 5 % CO<sub>2</sub>, 37 °C)하에서 배양하였다. 샘플을 디메틸셀룰로사이드 (DMSO)에 용해시키고 최종적으로 1 μM 농도로 사용하였다.

<229> 세포들( $5 \times 10^6$ )을 샘플(1 μM)이 있는 상태 및 없는 상태에서 배양하였다. 2 다운스 스트로크(dounce strokes)로 균질화하기 전에, 세포들을 펠렛으로 만들고 1 mL의 얼음냉각된 용해 완충액(lysis buffer)[10 mM Tris-HCl, pH 6.5/50 mM 소듐 바이설파이트/1 % Triton X-100/10 mM MgCl<sub>2</sub>/8.6 % 수크로스]에 재현탁시켰다. 핵을 700 rpm에서 5 분 동안 원심분리하고, 1 mL의 용해 완충액에서 3번 세척하였다. 상기 최종 세척은 1 mL의 Tris-EDTA 용액(10 mM Tris-HCl, pH 7.4/13 mM EDTA)에서 수행하였다. 핵을 펠렛으로 만들고 100 μL의 얼음냉각수에 재현탁시켰다. 황산을 최종 농도가 0.2 M이 되도록 샘플에 첨가하였고, 샘플들을 격렬히 교반한 후, 얼음에서 1 시간 동안 배양하였다. 샘플들을 13,000 rpm으로 10 분 동안 4 °C에서 원심분리하고, 상층부를 1 mL의 아세톤으로 밤새 -20 °C에서 석출하였다.

<230> 석출된 단백질을 13,000 rpm으로 10 분 동안 4 °C에서 원심분리하여 수득하고, 이를 공기중에서 건조하고, 50 ~ 100 μL의 물에 재현탁시켰다. 단백질(20 μg의 단백질)을 부하 완충액/loading buffer)에서 100 °C로 5 분간 변성시키고, 15 %의 폴리아크릴아미드 겔에서 전기영동하였다. 전기영동 후에, 제작자에 의해 추천된 바대로, 샘플을 니트로셀룰로스(0.2 μm) 위에 옮긴 후, 아세틸화된 히스톤 H3 또는 H4의 항체



1020020019712

출력 일자: 2003/4/11

(Upstate Biotechnology Inc.)로 탐침하였다. 탐침은 진보된 화학발광계(Amersham)를 사용하여 수행하였다. 동일한 단백질 부하를 확인하기 위하여, 단백질 젤을 평행하게 시행하였고, 쿠마시 블루로 염색하였다.

<231> 첨부도면 도 1은 N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드(실시예 5)에 의한 히스톤 디아세틸라아제의 생체외 억제활성 시험 결과이다. 도 1에 의하면 N-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일 벤즈아마이드는 히스톤 디아세틸라아제의 활성을 잘 억제한다.

#### 【발명의 효과】

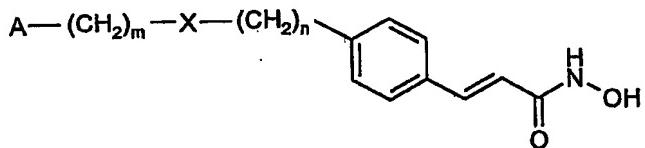
<232> 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 히스톤 디아세틸라아제 억제 활성이 우수하므로 항암제에 유효하다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 :

## [ 화학식 1]



상기에서 ,

A는 치환 또는 비치환된 폐닐기, 또는 방향족 혜테로싸이클기를 나타내며, 이때 할로겐원자, 하이드록시기, 아미노기, 니트로기, 시아노기,  $C_1 \sim C_4$  알킬기,  $C_1 \sim C_4$  알콕시기,  $C_1 \sim C_4$  아미노알킬기,  $C_1 \sim C_4$  알킬아미노기,  $C_1 \sim C_4$  아실기,  $C_1 \sim C_4$  아실아미노기,  $C_1 \sim C_4$  알킬티오기,  $C_1 \sim C_4$  퍼플루오로알킬기,  $C_1 \sim C_4$  퍼플루오로알콕시기, 카르복시기,  $C_1 \sim C_4$  알콕시카르보닐기, 폐닐기 및 혜테로싸이클기 중에서 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환될 수 있으며;

$m$  은 0 내지 4의 정수를 나타내고;

$n$ 은 1 내지 4의 정수를 나타내고;

X 는  $\text{--C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{--}$ ,  $\text{--O--C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_1)\text{--}$ ,  $\text{--S}(=\text{O})_2\text{--}$ , 또는  $\text{--N}(\text{R}_2)\text{--S}(=\text{O})_2\text{--}$  를 나타내고;

$\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 수소원자 또는  $C_1 \sim C_4$  알킬기를 나타낸다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일-비닐)벤질]-4-(4-피리딘-3-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-2-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-(4-피리딘-4-일메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]피콜린아마이드,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]-4-피롤리딘-1-일벤즈아마이드,

4-디메틸아미노-*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]벤즈아마이드,

*N*-[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]니코틴아마이드,

[4-(2-하이드록시카르바모일비닐)벤질]카르bam산 피리딘-3-일메틸 에스테르,

*N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-3-일설파모일메틸)페닐]아크릴아마이드,

3-[4-(벤젠설포닐메틸)페닐]-*N*-하이드록시아크릴아마이드,

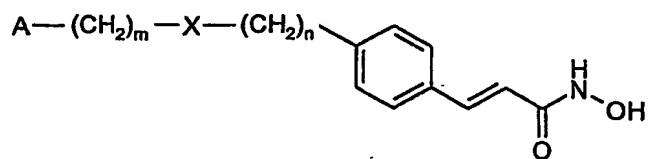
*N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-2-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드, 및

*N*-하이드록시-3-[4-(피리딘-4-설포닐메틸)페닐]아크릴아마이드 중에서 선택된 것임  
을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

## 【청구항 3】

다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 유효 약물로 함유된 것임을 특징으로 하는 항암제.

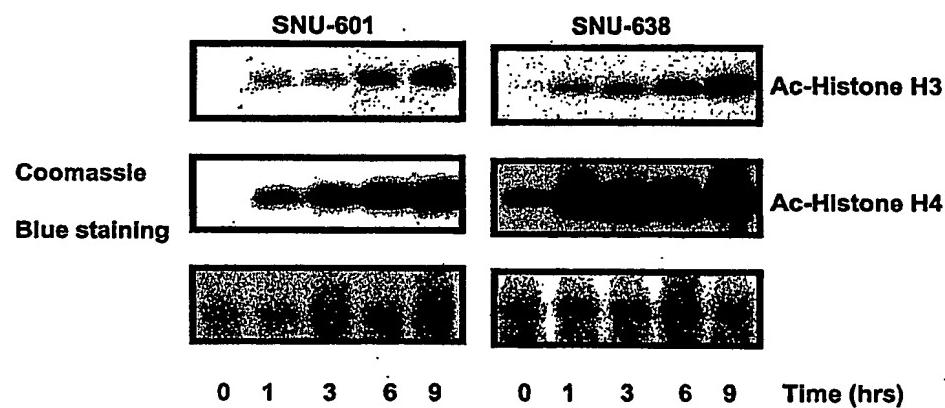
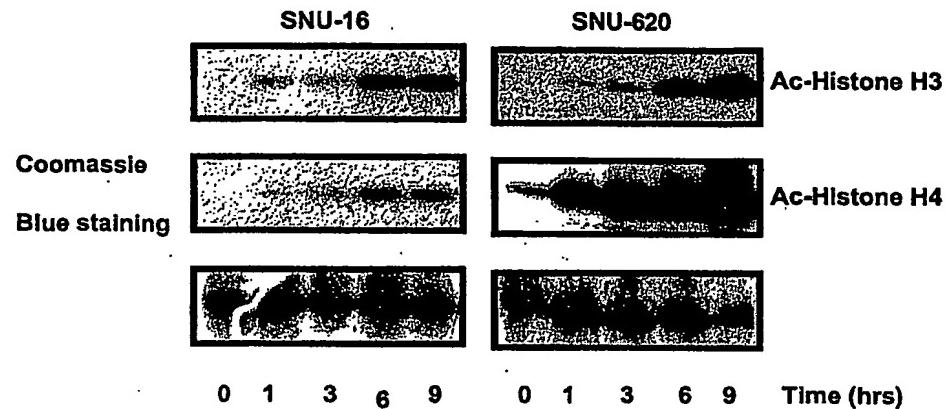
## [ 화학식 1]



상기에서, A, m, X 및 n은 각각 상기 청구항 1에서 정의한 바와 같다.

## 【도면】

【도 1】



BEST AVAILABLE COPY